

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**

(11)Publication number : 05-247055

(43)Date of publication of application : 24.09.1993

(51)Int.Cl.

C07D498/22

A61K 31/55

(21)Application number : 04-045181

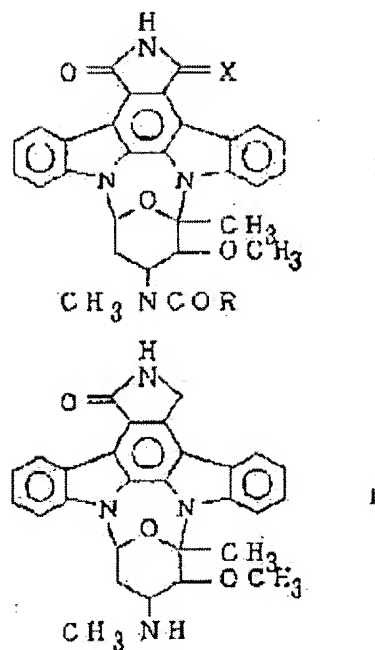
(71)Applicant : MEIJI SEIKA KAISHA LTD

(22)Date of filing : 03.03.1992

(72)Inventor : MIYAMOTO KENICHI  
KOYAMA MASAO  
HARIMAYA KENZOU  
NAGAOKA KOZO**(54) STAUROSPOURINE DERIVATIVE AND ANTIULCER EFFECT ENHANCER CONTAINING THE SAME DERIVATIVE**

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the subject new compound useful as an antiulcer effect enhancer.

CONSTITUTION: A compound of formula I (X is O or H<sub>2</sub>; RCO is an aliphatic acyl except acetyl, benzoyl or an alkoxy carbonyl, provided that RCO is neither t-butoxycarbonyl nor benzoyl in the case of X= H<sub>2</sub>), e.g. N-carbomethoxy-7-oxostaurosporine. The compound of formula I can be obtained by reacting staurosporine of formula II with an alkoxy carbonylation agent of formula X-CO-OR' (R' is an 1 to 4C alkyl or benzyl; X is a halogen).**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-247055

(43) 公開日 平成5年(1993)9月24日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 498/22		8415-4C		
A 6 1 K 31/55	ADU	7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2(全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平4-45181

(22) 出願日 平成4年(1992)3月3日

(71) 出願人 000006091  
明治製菓株式会社  
東京都中央区京橋2丁目4番16号

(72) 発明者 宮本 謙一  
石川県金沢市金川町ホ3番地 北陸大学薬学部内

(72) 発明者 小山 正夫  
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72) 発明者 播磨谷 健蔵  
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

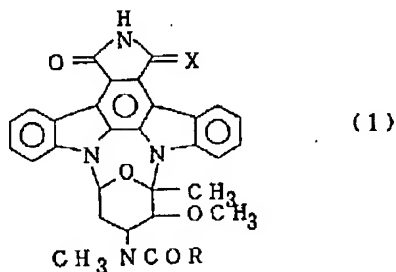
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スタウロスポリン誘導体及びそれを含有する抗腫瘍効果増強剤

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 新規なスタウロスポリン誘導体及びそれを含有する抗腫瘍効果増強剤を提供する。

【構成】 スタウロスポリンを出発物質として化学修飾により得られる新規なスタウロスポリン誘導体(1)は悪性腫瘍に冒された宿主への抗腫瘍剤の効果を増強した。



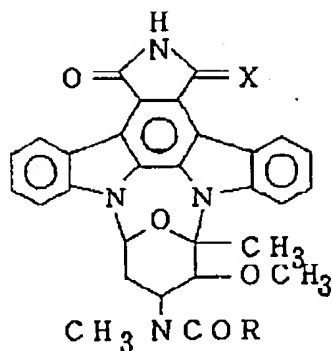
(式中、XはO又はH<sub>2</sub>を表し、RCOは、アセチル基を除いた脂肪族アシル基、ベンゾイル基、アルコキシカルボニル基を表す。但し、X=H<sub>2</sub>のときはRCOはt-ブトキシカルボニル基及びベンゾイル基ではない。)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

\*【化1】

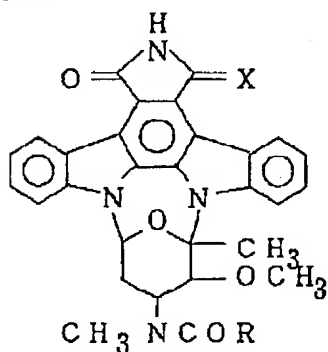
\*



(式中、XはO又はH<sub>2</sub>を表し、RCOは、アセチル基を除いた脂肪族アシル基、ベンゾイル基、アルコキシカルボニル基を表す。但し、X=H<sub>2</sub>のときはRCOはt-ブトキシカルボニル基及びベンゾイル基ではない。)

【請求項2】 式(2)

【化2】



(式中、XはO又はH<sub>2</sub>を表し、RCOは脂肪族アシル基、ベンゾイル基、アルコキシカルボニル基及びベンジロキシカルボニル基を表す)で示される化合物を含有※

※する抗腫瘍効果増強剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規なスタウロスポリン誘導体及びそれを含有する抗腫瘍効果増強剤に関する。

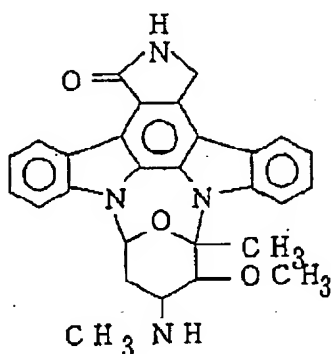
【0002】

20 【従来技術】スタウロスポリン (Staurosporine) (3) と命名された抗生物質AM-2282は抗感染作用を有する物質として、J. Antibiotics誌285頁、1977年に報告され、J. Chem. Soc. Chem. Commun. 誌、800~801頁、1978年に化学構造が示された物質であり、その後特開昭60-185719にはヒト神経芽細胞NB-1他の細胞に生育阻害を示す抗腫瘍剤としての用途があると記載されている。スタウロスポリンに類似する化合物としては更にUCN-01 (4) と称される

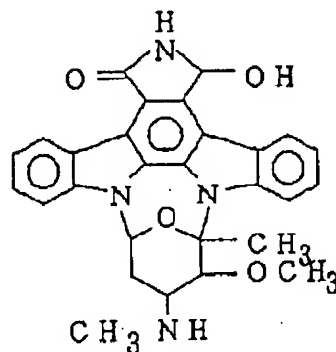
30 化合物が

【0003】

【化3】



(3)



(4)

【0004】抗菌及び抗腫瘍作用を示すとして特開昭6 50 2-220196とJ. Antibiotics誌17

82頁, 1987年に報告されている他、ノカルジア (Nocardia) 属の微生物の生産するレベッカマイシンが米国特許4, 552, 842号に、またサッカロトリックス属 (Saccharothrix) 属の微生物の生産する抗腫瘍性物質4'-デスクロレベッカマイシンが米国特許4524145号に開示され、更にヨーロッパ公告特許175284号にはアクチノマジュラ (Actinomadura) 属の微生物が生産する4種の抗腫瘍性抗生物質AT2433A<sub>1</sub>, AT2433A<sub>2</sub>, AT2433B<sub>1</sub>, AT2433B<sub>2</sub> が示されている。

【0005】スタウロスポリンに類似すると思われる化合物の有効性増強を目的とした化学誘導体としては、PCT出願088/07045号に、K252と称される化合物の7-オキソ化合物 (イミド-K252誘導体) がある種の細胞に対して生体外抗腫瘍活性を有すると報告され、また特開昭64-34989には、N-置換スタウロスポリン類が40種以上の化合物製造の実施例と共に報告され、シグナル伝達、増殖、分化などに寄与するプロテインキナーゼに対する酵素阻害作用が開示されている。しかしながら、ここに説明したスタウロスポリン類の抗腫瘍剤としての効果は未だ満足すべきものではなく、一例としてあげるならば、特開昭64-79118に開示されたp388腫瘍細胞を用いたマウスでの動物実験の結果ではスタウロスポリンで12%の延命効果 (2mg/kg腹腔内投与)、UCN-01においても24%の延命効果 (15mg/kg投与) を示したにすぎない。

【0006】

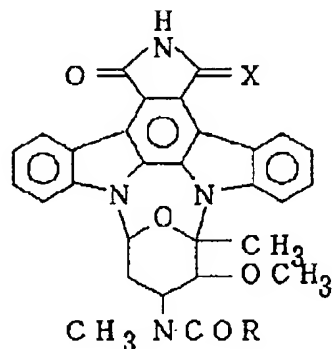
【発明が解決しようとする課題】上記の説明に述べたようにスタウロスポリン系化合物においてはその実用性、特に抗腫瘍剤としての用途に改良すべきところがあり、新規で有用性の高い誘導体の開発が望まれている。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明によると、式(2)

【0008】

【化4】

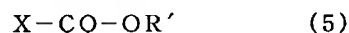


(2)

【0009】(式中XはO又はH<sub>2</sub>、RCOは脂肪族アシル基、ベンゾイル基、アルコキシカルボニル基及びベンジルオキシカルボニル基を表す)で示される抗腫瘍効果増強剤が提供される。式(2)で提供される化合物は、スタウロスポリンを化学修飾して得られる誘導体であるが、原体であるスタウロスポリンに比較して、明らかに弱い細胞障害性及び毒性を示し、化合物自身、単独では例えばp388腫瘍細胞を用いた動物実験系では抗腫瘍効果を示さないが、既知の制がん剤、例えばビンブラスチンと併用した場合、ビンブラスチンの抗腫瘍効果を著しく増大させ、その結果として、従来の抗腫瘍剤が奏効しなかった多剤耐性のp388腫瘍細胞 (p388/ADM) を用いた動物実験においても、顕著な延命効果を示す。これらの事実、がん治療における化学療法剤の用途を飛躍的に拡大する可能性を示すものである。

【0010】本発明の一般式(2)で示される化合物を、抗腫瘍増強剤の目的で用いる場合、希釈剤、賦形剤、担体などと混合して、薬学的に許容される製剤とし、経口的または非経口的に投与する。例えば、注射剤として用いる場合、式(2)の化合物を水溶性注射剤として成人一人当たり0.01mg/kg~10mg/kgを投与する。用量は症状の程度、患者の体重及び当業者が認める他の因子によって変化させる。

【0011】本発明の式(2)の化合物の製法の例を説明する。式(3)に示される原料のスタウロスポリンに、次式(5)



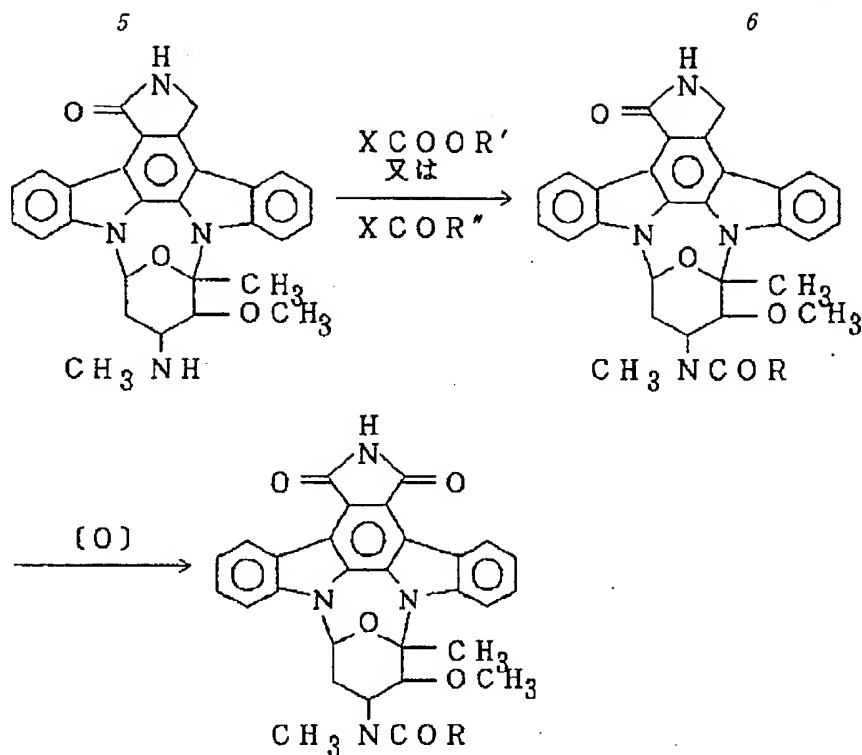
(式中R'はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基、ベンジル基を、Xはハロゲン原子を表す)で代表されるアルコキシカルボニル化剤、もしくは式(6)



(式中、R''はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基及びフェニル基を、Xはハロゲン原子を表す)で代表されるアシル化剤を反応させ、式(2)で示される化合物のうちのX=H<sub>2</sub>に相当する化合物を製造し(アシル化もしくはアルコキシカルボニル化工程)次いで、得られたN-アシルもしくはN-アルコキシカルボニル誘導体を酸化反応に付し、式(2)に示す化合物のX=Oに相当する化合物を得る(イミド化工程)ことにより式(2)に包含される化合物群が合成される。

【0012】

【化5】



【0013】第一工程のうちアルコキシカルボニル工程で使用する合成試薬の具体的な例としては、エトキシカルボニルクロライド、カルボベンジロキシクロライドなどで代表されるアルコキシカルボニルハライド、アラルコキシカルボニルハライドであり、これらの他いわゆるアミノ基の保護剤として用いられる例えばジ-tert-ブチルジカーボネートなども用いることができる。また、同じく第1工程の一部としてのアシル化反応において使用される合成試薬の具体的な例としてはアセチルクロライド、無水酢酸などで代表される酸ハライド及び酸無水物があり、アルコキシカルボニル化及びアシル化のいずれにおいても、反応は不活性溶媒、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド中及びそれらと水との混合溶媒中、適当な塩基例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、もしくは水酸化ナトリウムのごとき、無機の塩基類もしくはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基の存在下0℃～50℃で反応させ、高収率にて目的物であるN-アルコキシカルボニルもしくはN-アシルスタウロスポリンが得られる。反応液中よりの目的物質単離は常用される精製方法、例えば水と混和しない溶媒、例えば酢酸エチル、クロロホルムによる抽出法もしくはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより実施され、結晶性物質と

してN-アルコキシカルボニルスタウロスポリンまたはN-アシルスタウロスポリン(式(2)におけるX=Hに相当)が得られる。

【0014】更に、本発明の式(2)で表される化合物の内、X=Oに相当する化合物7-オキソスタウロスポリンは、上記の第1工程より得られたX=Hに相当するスタウロスポリン誘導体を酸化することにより得られる。酸化反応の実際としては、第一工程の反応成績体を不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロルメタンに溶解した後、良く知られた酸化剤、例えば無水クロム酸、ピリジウムクロクロメートなどを加えることにより行なわれ、通常0～50℃好ましくは20～30℃の反応温度で進行する。反応液中よりの目的物の単離は通常行われる精製方法、すなわち、溶媒抽出及びシリカゲルクロマトグラフィーによって実施され、目的とする酸化成績体はおおむね黄色の結晶物質として単離される。

*in vitro*細胞障害性

本発明で提供される化合物のp388白血病細胞に対する障害性試験の結果を表1に示す。

【0015】

【表1】

表 1

I C<sub>50</sub> (μM)

化合物No.	R	X =	p388	p388 / ADM
スタウロスポリン (RCO:H)		H <sub>2</sub>	0.001	0.0008
7-オキソスタウロスポリン (RCO:H)		O	0.90	0.027
1 a	CH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub>	0.85	0.076
1 b	CH <sub>3</sub>	O	1.0	0.34
2 a	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>2</sub>	0.27	0.16
2 b	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	0.37	0.26
3 a	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H <sub>2</sub>	0.89	1.5
3 b	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	O	2.5	4.0
4 a	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H <sub>2</sub>	—	—
4 b	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	O	—	—
5 a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>2</sub>	0.034	0.063
5 b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	>10	2.5
6 a	OCH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub>	0.71	0.28
6 b	OCH <sub>3</sub>	O	1.9	1.3
7 a	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>2</sub>	0.35	0.35
7 b	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	4.4	4.6
8 a	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H <sub>2</sub>	—	—
8 b	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	O	—	—
9 a	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H <sub>2</sub>	—	—
9 b	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	O	—	—
10 a	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -i	H <sub>2</sub>	5.6	13
10 b	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -i	O	>30	>30
11 a	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t	H <sub>2</sub>	2.3	1.3
11 b	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t	O	4.0	4.0
12 a	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>2</sub>	>30	>30
12 b	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	7.1	2.6

## 【0016】急性毒性

N-カルボエトキシ-7-オキソスタウロスポリン (化合物7b) を1%CMC溶液に懸濁し一群三匹のマウスの腹腔内に投与し、24時間観察したが200mg/kg、100mg/kg及び50mg/kg投与群のいずれにおいても死亡例は認められなかった。

## in vivo抗腫瘍作用

多剤耐性白血病p388/ADM腫瘍に対する抗腫瘍性物質ビンブラスチンの治療増強効果

体重約20gのCDF<sub>1</sub> マウス1群5匹に白血病 (Lymphocytic leukemia) p388/ADM腫瘍細胞 (多剤耐性)

1×10<sup>6</sup> 個を腹腔内投与した。移植後24時間目に本発明の化合物7bを抗腫瘍剤ビンブラスチンと共に1%CMC懸濁液として0.2mlを1日1回、10日間投与した。比較例としてスタウロスポリンを用い同じく腫瘍細胞移植後24時間後より投与した他、化合物2b、スタウロスポリン及びビンブラスチン単独の投与も上記と

同じスケジュールで行った。移植後の延命効果 (ILS, %) を表2に示す。

\* 数/対照群の平均生存日数×100

[0017]

(ILS = 試験例の平均生存日数 - 対照群の平均生存日数)

[表2]

表 2

投与量

ビンブラスチン	試験化合物	ILS, %
無投与	無投与	0
0.2 mg/kg	化合物 (7 b) 10mg/kg	80.6
0.2 mg/kg	化合物 (7 b) 5mg/kg	43.7
0.2 mg/kg	スタウロスポリン 0.6mg/kg	-38.1
0.2 mg/kg	スタウロスポリン 0.1mg/kg	-8.3
0.2 mg/kg	無投与	13.6
無投与	化合物 (7 b) 10mg/kg	-4.9
"	" 5mg/kg	0
"	スタウロスポリン 0.6mg/kg	-3.6
"	" 0.1mg/kg	2.4

【0018】表1の細胞障害性及び急性毒性の結果より、本発明で提供される化合物は低毒性であり、かつ、表2に示した動物実験の結果から明らかな抗腫瘍活性の増強を示す物質と考えられ有用である。

【0019】

【実施例】以下、実施例をあげて、本発明を具体的に説明する。

参考例1

N-カルボメトキシスタウロスポリン (化合物6 a) スタウロスポリン200mg (0.43ミリモル) にテトラヒドロフラン10ml及び水5mlを加え溶解し、炭酸ナトリウム200mg及びクロルギ酸メチル0.15mlを加え室温で30分かきまぜた。反応液に酢酸エチル50ml及び水50mlを加え抽出し、酢酸エチル溶液を分離後、水洗、乾燥した。酢酸エチル溶液を減圧下に濃縮して得た残留物 (0.94g) にイソプロピルエーテル10mlを加え1日放置し析出した結晶を濾過して得た。収量204mg (91%) EImass524 (M<sup>+</sup>)

参考例2

N-t-ブトキシカルボニルスタウロスポリン (化合物4 a) スタウロスポリン240mg (0.52ミリモル) を用い、t-ブトキシカルボニル化試薬としジ-tert-ブチルジカーボネート200mgを使用した他は参考例1と同様にして表記化合物を得た。収量223mg (84%)、EImass556 (M<sup>+</sup>)

参考例3

N-ベンゾイルスタウロスポリン (化合物5 a) スタウロスポリン223mg (0.48ミリモル) を用い、ベンゾイル化試薬としてベンゾイルクロライド77mg (0.56ミリモル) を使用した他は例1、2と同様にして本例の化合物を得た。収量251mg (92%)、EImass570 (M<sup>+</sup>)

実施例1

N-カルボメトキシ-7-オキソスタウロスポリン (化合物6 b) N-カルボメトキシスタウロスポリン200mgをテトラヒドロフラン20ml及び水10mlの混液に溶解し、無水クロム酸100mgをかきまぜながら加えた反応液を20~25℃で2日間放置した後、酢酸エチル100mlを加えて抽出し、酢酸エチル層を分離後、濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィー用シリカゲル (ワコーゲルC-200、和光純薬製) 50gを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒系、酢酸エチル/ヘキサン=1/1) にて分画し、黄色蛍光を示す溶液部分を分取した。本溶液を濃縮して得た黄色残留物にメタノール1mlを加え放置し、析出した黄色結晶を濾取した。収量89mg (43%)、EImass538

実施例2

N-カルボエトキシスタウロスポリン (化合物7 a) スタウロスポリン466mg (1ミリモル) にテトラヒドロフラン20ml及び水10mlを加え溶解し、かきまぜな



から炭酸水素ナトリウム0.5g及びクロルギ酸エチル0.2mlを更に加え、20~25℃で30分反応させた。反応液に酢酸エチル100ml及び水50mlを加え抽出し、酢酸エチル層を水30mlで2回洗い更に無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。酢酸エチル溶液を減圧下に濃縮し、残留した油状物にイソプロピルエーテル10mlを加え、析出したN-カルボエトキシスタウロスポリンを濾過し、乾燥した。収量436mg(81%)、EI mass 538 (M<sup>+</sup>)

NMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>)

9.37 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.42~7.48 (2H, m), 7.30~7.36 (2H, m), 7.22 (1H, m), 6.71 (1H, dd), 5.00 (2H, s), 2.76 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.47 (3H, s)

#### 実施例3

N-カルボエトキシ-7-オキソスタウロスポリン (化合物7b)

N-カルボエトキシスタウロスポリン430mg(0.8ミリモル)にテトラヒドロフラン20ml及び水10mlを加え溶解し、無水クロム酸200mg(2ミリモル)をかきまぜながら加えた。反応液を20~25℃で2日間放置した後、酢酸エチル100mlを加えて抽出し、酢酸エチル層を分離後、水各30mlで3回洗い無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチル溶液を減圧下に濃縮して得た油状物をクロマト用シリカゲル(ワコーゲルC-200、和光純薬製)50gを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒系:酢酸エチル/ヘキサン=1/1)にて分画し、黄色蛍光を示す溶液部分を分取した。本溶液を濃縮して得た黄色残留物にメタノール2mlを加え放置し、析出した黄色結晶を濾取した。収量173mg(3%)。EI mass 552 (M<sup>+</sup>)

NMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>) 9.35 (1H, d), 9.20 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.45~7.60 (3H, m), 7.35~7.44 (2H, m), 6.69 (1H, dd), 2.76 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.37 (3H, s)

#### 実施例4

N-7-ブトキシカルボニル-7-オキソスタウロスポリン (化合物11b)

N-7-ブトキシカルボニルスタウロスポリン100mgをジクロルメタン10mlに溶解し、ピリジニウムクロロクロメート58mgを加え、20~25℃で2時間反応させた。反応液にジクロルメタン50mlを加え、水洗、乾燥後、減圧濃縮して得た油状物を実施例2と同様のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、得られた黄色物質にイソプロピルエーテル1mlを加えて結晶化した。

収量25.2mg, 24.6%。EI mass 580

(M<sup>+</sup>),

<sup>1</sup>H-NMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>) ; 9.40 (1H, d), 9.23 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.40~7.65 (4H, m), 7.30 (1H, m), 6.72 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.48 (3H, s)

#### 実施例5

N-イソブトキシカルボニル-7-オキソスタウロスポリン (化合物10b)

N-イソブトキシカルボニルスタウロスポリン400mgをジクロルメタン25mlに溶かし、ピリジニウムクロロクロメート456mgを加え20~25℃で3時間反応させた。反応液をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒系:酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付し黄色蛍光を示す画分を分取した。本溶液を濃縮して得た黄色残渣をイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を吸引ろ取した。収量88mg(21.5%)

EI mass ; 580 (M<sup>+</sup>), NMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>) ; 9.36 (1H, d), 9.22 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.37~7.65 (5H, m), 6.70 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.38 (3H, s)

#### 実施例6

N-プロピオニルスタウロスポリン (化合物2a) スタウロスポリン466mg(1ミリモル)にアセトン20ml、テトラヒドロフラン10ml、水10ml及び炭酸水素ナトリウム1gを加え、かきまぜながら無水プロピオン酸0.4mlを滴下した。20~25℃で30分かきまぜた後、反応液に酢酸エチル100ml及び水50mlを加え抽出し、酢酸エチル溶液を水洗、乾燥後、減圧下に濃縮して得た残留物にイソプロピルエーテル20mlを加え、析出した結晶を濾過した。収量382mg(73%)

EI mass ; 522 (M<sup>+</sup>), NMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>) ; 9.41 (1H, d), 7.91 (1H, d), 7.72 (1H, d), 6.73 (1H, m), 5.21 (1H, m), 4.99 (2H, s), 4.02 (1H, d), 2.84 (3H, s), 2.60 (2H, m), 2.48 (6H, s), 1.25 (3H, t)

#### 実施例7

N-プロピオニル-7-オキソスタウロスポリン (化合物2b)

N-プロピオニルスタウロスポリン100mgにジクロルメタン10mlを加え、かきまぜながらピリジニウムクロロクロメート124mgを加え、20~25℃で2時間反応させた。反応液をシリカゲルカラムに充てん、吸着した後、酢酸エチルを用いて展開、分画し、溶出した黄色蛍光物質の溶液部分を集め、減圧下に濃縮した。得られた黄色物質にメタノール1mlを加え、析出した結晶を

13

濾過して得た。収量40mg (39.0%)

EI mass; 536 (M<sup>+</sup>), NMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>); 9.37 (1H, d), 9.23 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.4~7.6 (4H, m), 7.27 (1H, d), 6.75 (1H, m), 5.28 (1H, m), 3.98 (1H, s), 2.87 (3H, s), 2.62 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.39 (3H, s), 1.26 (3H, t)

実施例8

N-ベンゾイル-7-オキソスタウロスポリン (化合物5b)

14

N-ベンゾイルスタウロスポリン52mgにジエチレングリコール10ml及び水2mlを加え、無水クロム酸50mgを加えて20~25℃で3日間反応させた。反応液に酢酸エチル50ml、水20mlを加え抽出し、酢酸エチル層を水20mlで5回洗った後、乾燥した。酢酸エチル溶液を減圧下に濃縮して得た残留物を実施例2と同様のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メタノール0.5mlから結晶化した。収量10mg (19%)

EI mass; 554 (M<sup>+</sup>) [0020]

10 【発明の効果】本発明で得られる式(2)で表されるスタウロスポリン誘導体は、低毒性であり、かつ、抗腫瘍活性の増強を示す物質なので臨床上有用と考えられる。

【手続補正書】

【提出日】平成5年5月14日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正内容】

【0015】

【表1】

化合物No.	R	表 1		I C <sub>50</sub> (μM)	
		X =	p388	p388 / ADM	
スタウロスポリン	(RCO <sub>2</sub> H)	H <sub>2</sub>	0.001	0.0008	
7-オキソスタウロスポリン	(RCO <sub>2</sub> H)	O	0.90	0.027	
1 a	CH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub>	0.85	0.076	
1 b	CH <sub>3</sub>	O	1.0	0.34	
2 a	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>2</sub>	0.27	0.16	
2 b	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	0.37	0.26	
3 a	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H <sub>2</sub>	0.89	1.5	
3 b	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	O	2.5	4.0	
4 a	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H <sub>2</sub>	0.057	0.019	
4 b	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	O	3.2	1.63	
5 a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>2</sub>	0.034	0.063	
5 b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	>10	2.5	
6 a	OCH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub>	0.71	0.28	
6 b	OCH <sub>3</sub>	O	1.9	1.3	
7 a	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>2</sub>	0.35	0.35	
7 b	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	4.4	4.6	
8 a	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H <sub>2</sub>	0.39	0.42	
8 b	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	O	6.2	7.8	
9 a	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H <sub>2</sub>	0.55	0.4	
9 b	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	O	7.5	10.1	
10 a	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -i	H <sub>2</sub>	5.6	13	
10 b	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -i	O	>30	>30	
11 a	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t	H <sub>2</sub>	2.3	1.3	
11 b	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t	O	4.0	4.0	
12 a	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>2</sub>	>30	>30	
12 b	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	7.1	2.6	

フロントページの続き

(72)発明者 長岡 行蔵

神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内